

ANTAGONISTAS DOS RECETORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE e ZAFIRLUCASTE

SUMÁRIO

- I. O montelucaste (ex: Singulair®) e o zafirlucaste (ex: Accolate®) são medicamentos autorizados na asma brônquica e na asma no contexto do exercício físico, não estando indicados na primeira linha.
- II. O montelucaste e o zafirlucaste são medicamentos indicados, em primeira linha, na asma induzida por ácido acetilsalicílico (ex: Aspirina®) ou anti-inflamatórios não esteróides (AINES).
- II. O montelucaste e o zafirlucaste não são medicamentos indicados na tosse de qualquer etiologia, na rinite alérgica sazonal ou perene e nos “status” pós infecções virais.

QUESTÃO CLÍNICA:

QUE EVIDÊNCIA PARA A UTILIZAÇÃO DOS ANTAGONISTAS DOS RECETORES DOS LEUCOTRIENOS?

Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT) têm indicações aprovadas na asma brônquica. No entanto, numa revisão recente dos dados relativos à prescrição de ARLT na ARSLVT constatou-se que uma proporção significativa foi efetuada a doentes não asmáticos.

Foi analisada a evidência para a utilização dos ARLT nos contextos para os quais tem sido prescrito, nomeadamente nas indicações aprovadas e na utilização “off-label” (como na rinite alérgica sazonal, na tosse idiossincrática e nas infecções virais respiratórias).

R1 – Asma brônquica

A abordagem terapêutica da asma brônquica, tal como preconizada por várias orientações (DGS, SIGN, GINA), é baseada numa estratégia de controlo¹⁻⁴ e estratificação do tratamento em degraus¹⁻⁴.

O **degrau 1** é reservado a doentes não tratados, com sintomas diurnos ocasionais (tosse, pieira ou sibilância, dispneia) que ocorram, no máximo uma vez por semana e que tenham curta duração¹.

No intervalo destes episódios o doente deverá estar assintomático, ter uma função respiratória normal (avaliada no mínimo por espirometria) mas considerando as especificidades de cada doente, nomeadamente no grupo etário pediátrico, e não ter sintomas noturnos¹.

O **degrau 2** é considerado como o tratamento inicial para os doentes não tratados com asma sintomática, mesmo que parcialmente controlada, combinando o tratamento de controlo com o de alívio sintomático¹.

O **degrau 3** é considerado como o tratamento inicial para os doentes com asma muito sintomática, não controlada¹.

O **degrau 4 e seguintes** implicam a referenciação a consulta especializada.

Neste contexto, emitem-se as seguintes recomendações (R), que visam uma clarificação do posicionamento terapêutico dos ARLT.

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, Ema Paulino, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro, Rita Mateus

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

DEGRAU 2:

Adultos, adolescentes, e crianças de idade superior a 5 anos:

R1.1.1. No degrau 2 os ARLT não são alternativa aos corticosteróides inalados (CIs) como opção de primeira linha.

R1.1.2. No degrau 2 a utilização dos ARLT pode ser eventualmente equacionada nos casos de incapacidade de adaptação aos dispositivos para utilização de CIs (embora neste escalão etário, esta questão da adaptação é residual)^{1-4,10,14}.

Justificação:

Os corticosteróides inalados (CIs) constituem inequivocamente a terapêutica de a 1ª linha^{2-5,7,9-13}.

Os CIs são mais eficazes no tratamento da asma em qualquer degrau do que os ARLT^{2-5,7}.

Em monoterapia uma hipotética substituição de CIs por ARLT pode colocar o doente em risco de exacerbações de asma, pelo que não deve ser efetuada^{2,3}.

Numa revisão Cochrane com 65 ensaios clínicos em 10005 adultos e 3333 crianças os doentes tratados com ARLT tiveram maior probabilidade de sofrer uma exacerbação requerendo corticóides sistémicos (RR=1,51; IC 95%). Por cada 278 doentes, tratados com ARLT em vez de corticosteróides houve um doente a mais com exacerbação a necessitar terapêutica de resgate com corticosteróides sistémicos⁵.

O nº de doentes requerendo pelo menos uma hospitalização por exacerbação foi maior no ARLT do que nos CIs (RR=3,33; IC95%(1,02-10,94))⁵.

Também houve superioridade dos CIs nos parâmetros de função pulmonar, nos sintomas nocturnos, na terapêutica de resgate, nos dias livres de sintomas e na qualidade de vida⁵.

Os ARLT foram associados a um aumento de risco de suspensão do tratamento por mau controlo (RR=2,56; IC95% de 2,01 a 3,27). Por cada 31 doentes tratados com ARLT em vez de CIs houve um doente com agravamento. Não houve diferenças significativas nos efeitos adversos⁵.

Em crianças com idade inferior a 5 anos:

R1.1.3. No degrau 2 os ARLT não são a opção de primeira linha, mas são uma alternativa aceitável nas crianças com incapacidade de adaptação aos dispositivos inalatórios.

Justificação:

A opção de primeira linha são os CIs em dose baixa. Todavia, nas crianças incapazes de utilizar os dispositivos de administração de CIs deve-se utilizar os ARLT, que neste contexto, têm demonstrado efetividade^{2,3,4,9,42}.

No ensaio com duração de 12 semanas com crianças dos 2 aos 5 anos houve vantagem com os ARLT relativamente ao placebo nos sintomas de asma diurnos (tosse, sibilos, sibilância, dispneia e limitação de atividade), sintomas nocturnos (tosse), percentagem de dias sem sintomas de asma, necessidade de agonistas β adrenérgicos ou corticóides sistémicos⁴².

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

DEGRAU 3:

Adultos, adolescentes, e crianças de idade superior a 5 anos:

R1.2.1. No degrau 3 os ARLT não são a opção de primeira linha. A opção preferencial no degrau 3 é a associação de CIs + agonistas adrenérgicos beta de ação prolongada (LABA)^{6,8,43,44}.

R1.2.2. No degrau 3 nos casos de insuficiente controlo com a associação CIs + LABA, a opção preferencial é suspender o LABA e aumentar a dose de CIs (com utilização de câmara expansora)^{2,3}. Se o controlo continuar insuficiente, instituir CIs em dose baixa + ARLT, ou CIs em dose baixa + teofilina de libertação prolongada^{2,3,6,8,44}.

Justificação:

Em associação com CIs, os ARLT são menos eficazes que os agonistas adrenérgicos beta de ação prolongada(LABA)^{2-4,6,8,9,12,15,43,44}.

Numa revisão Cochrane com 6030 doentes e 11 ensaios clínicos (EC), o montelukaste comparado com o salmeterol ou o formoterol, o risco de exacerbações requerendo corticosteróides sistémicos foi inferior comparativamente à associação dos CIs com ARLT (RR=0,83 e IC95% de 0,71 a 0,97). Por cada 38 doentes tratados com CIs+LABA obteve-se menos um doente com exacerbações em comparação com o tratamento com CIs+ARLT, ao longo de 48 semanas de tratamento. Os LABA foram superiores aos ARLT em provas funcionais respiratórias, nº de dias livres de sintomas, nº de dias sem terapêutica, qualidade de vida, sintomatologia e terapêutica de resgate com SABAs. O risco de abandono do tratamento foi inferior (RR=0,83 e IC95% de 0,73 a 0,95)⁶.

Num EC comparativo com crianças e adolescentes dos 6-17 anos, com asma não controlada e terapêutica de base com CIs a resposta ao LABA foi em geral superior à resposta com ARLT (probabilidade relativa=1,6; IC95% de 1,1 a 2,3 com P=0,004). A estratégia terapêutica de aumentar a dose de CIs obteve superioridade em relação ao tratamento com ARLT (probabilidade relativa=1,7; IC95% de 1,2 a 2,4 com P=0,002)⁴³.

Um outro estudo com 71 crianças e adolescentes entre os 6 e os 14 anos, vem sugerir que o controlo de asma é inferior com 5mg de montelukaste associado a 200mcg de budesonido do que com 400mcg de budesonido quando medido através da frequência de exacerbações (33,3% vs 9,1%, P<0,01)⁴⁴.

Em crianças com idade inferior a 5 anos:

R1.2.3. No degrau 3 a duplicação da dose inicial de CIs é a opção de primeira linha, tal como, a opção de CIs em dose baixa associado a ARLT^{1,2,4}.

Justificação:

Não existem estudos para este grupo etário.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

ASMA E EXERCÍCIO FÍSICO:

Asma desencadeada unicamente pelo exercício:

R1.3.1. A opção preferencial deve ser com agonistas adrenérgicos beta 2 de ação curta (SABA) imediatamente antes do exercício. (evidência A para adultos, adolescentes, e crianças de idade superior a 5 anos) (sem evidência para crianças com idade inferior a 5 anos)^{2,3,16-18}.

Justificação:

Ensaio clínico contra placebo demonstram eficácia dos ARLT na melhoria das provas funcionais respiratórias, na asma desencadeada pelo exercício físico¹⁶⁻¹⁸.

R2 – Outras situações

Muitas destas situações são “*off label*”, isto é os medicamentos não têm indicação aprovada.

Asma induzida por ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteróides (AINES):

R2.1. Alguns doentes com asma induzida por ácido acetilsalicílico ou AINES podem responder bem aos ARLT³.

Justificação:

A asma induzida por ácido acetilsalicílico ou AINES é mais frequente em doentes com asma grave e resulta, em parte, do aumento da síntese de leucotrienos. Há evidência para utilizar os ARLT como tratamento adjuvante neste contexto³.

Tosse

R2.2. Não existe fundamentação para a utilização de ARLT na tosse^{19-21,30-34,39-41}.

Justificação:

Nos doentes asmáticos que apresentem um quadro clínico dominado pelo sintoma tosse (tosse como “variante de asma”, isto é, doentes asmáticos em que a tosse é o sintoma predominante, sendo raros a dispneia e a “sibilância”), os poucos ensaios clínicos existentes sugerem que se utilizem os CIs, os SABAs, os LABAs e os ARLT.

Num ensaio com comparador, em crianças dos 2 aos 6 anos de idade, a eficácia dos ARLT foi inferior aos CIs na prevenção para um quadro de asma clássica^{39 (Abstract)}.

Em doentes não asmáticos, incluindo, tosse não específica isolada, ou “*status* pós infecções virais”, não existe demonstração de eficácia neste contexto^{19-21,29-34}.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

Utilização na Rinite Com Asma Concomitante

Adolescentes (≥15 anos) e adultos:

R2.3.1. Nos doentes asmáticos não controlados e que concomitantemente tem rinite alérgica sazonal, a utilização de montelukaste na dose de 10 mg (adultos), pode resultar em benefício sintomático da rinite alérgica sazonal^{2,3,5,10,36,37}.

Crianças e adolescentes até aos 14 anos:

R2.3.2. Não existe evidência que fundamente a utilização de ARLT, de facto não há ensaios clínicos nestes grupos etários.

Utilização na Rinite Sem Asma Concomitante

Crianças, adolescentes e adultos:

R2.3.3. A sua utilização na rinite alérgica sazonal ou perene só deve ser equacionada se o doente tiver asma concomitantemente (ver R2.5.)^{3,5,22-28,36-38}.

Justificação:

Rinite alérgica sazonal - Existem cinco ensaios clínicos num total de 5029 doentes^{28,36}. Os EC não demonstram qualquer vantagem, clinicamente relevante, na utilização de ARLT sobre o placebo. Esta posição fundamenta-se nos resultados de ensaios com montelukaste, nos quais a redução de sintomas foi de -0,13 pontos (escala categórica de 0 a 3) contra placebo. Este resultado embora tenha significado estatístico não tem nenhuma relevância clínica³⁶.

Rinite alérgica perene – Existem dois EC contra placebo, num total de 3357 doentes, utilizando a escala categórica (0-3), o montelukaste revela contra placebo um score de -0,08. Este resultado fundamenta a ausência de qualquer vantagem clínica relevante para o montelukaste na rinite alérgica perene relativamente ao placebo³⁶.

Tratamento de sintomas em “status” pós infeções virais:

R2.4. Não existe fundamentação para a utilização do montelukaste na prevenção de sintomas ou das exacerbações e no encurtamento da duração dos sintomas em caso de infeção pelo vírus sincicial respiratório.

Justificação:

Os resultados dos estudos são contraditórios, insuficientes e de má qualidade³², quer em ambulatório^{29,30,33}, quer em internamento^{31,32,34} para justificar esta utilização.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

QUAL É A EVIDÊNCIA PARA A SEGURANÇA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS?

Justificação:

Os ensaios clínicos realizados com ARLT, os efeitos adversos mais frequentemente reportados nos doentes asmáticos foram a dor abdominal, as cefaleias, odinofagia e *rash* cutâneo^{10,11,14}.

Após a comercialização dos ARLT, nomeadamente do montelukaste, foram registadas notificações de efeitos adversos psiquiátricos, tais como: paroníria, alucinações, sonambulismo, irritabilidade, nervosismo, agitação incluindo comportamento agressivo ou hostilidade, tremores, depressão, ideação e comportamento suicida em casos muito raros¹⁰. (Em Junho de 2009 a FDA emitiu um alerta relativo ao risco de suicídio e de episódios neuropsiquiátricos na informação de segurança dos antileucotrienos³⁵.)

Os ARLT podem associar-se ao aparecimento da doença de Churg-Strauss^{10,11,14}. Recomenda-se atenção para sintomas de eosinofilia, *rash* vasculítico, agravamento de sintomatologia pulmonar, complicações cardíacas e/ou neuropatia.

Os ARLT só devem ser administrados na gravidez, se estritamente necessários^{2,10,11,36}, sendo fármacos da categoria B de risco na gravidez (FDA)³⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção Geral de Saúde. Norma nº 016/2011 de 27/09/2011 atualizada a 14/06/2012 - Abordagem e controlo da asma
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Jan 2012 Update. [Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>]
3. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2012 Update. [Disponível em: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf]
4. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. 2009. [Disponível em: http://ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Under5_Pocket_20091_1.pdf]
5. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16; 5
6. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5)
7. Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005 Aug; 116(2):360-9
8. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008 May; 63(5):453-62
9. Lenney W, McKay AJ, Tudur Smith C, Williamson PR, James M, Price D; MASCOT Study Group. Management of Asthma in School age Children on Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety. *Health Technol Assess*. 2013 Feb; 17(4):1-218
10. Resumo das Características do Medicamento Singulair® 10mg [disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=7900&dc=&nome_comer=c2luZ3VsYWk=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1] consulta efetuada em abril de 2013
11. Resumo das Características do Medicamento Accolate® 20mg [disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=13&tipo_doc=rnm] consulta em junho de 2013
12. Price D, et al. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *N Engl J Med*. 2011 May; 364 (18):1695-1707
13. Todi VK, Lodha R, Kabra SK. Effect of addition of single dose of oral montelukast to standard treatment in acute moderate to severe asthma in children between 5 and 15 years of age: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Dis Child*. 2010 Jul; 95(7):540-3

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

14. Resumo das Características do Medicamento Singulair® 4mg [disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=31637&dc=&nome_comer=c2luZ3VsYWly&dosagem=&cnpm=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1] consulta efetuada em maio de 2013
15. Sorkness CA, et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;119 (1):64-72
16. Wasfi YS, Kemp JP, Villarán C, Massaad R, Xin W, Smugar SS, Knorr BA, Philip G. Onset and duration of attenuation of exercise-induced bronchoconstriction in children by single-dose of montelukast. *Allergy Asthma Proc.* 2011 Nov-Dec;32(6):453-9
17. Philip G, Pearlman DS, Villarán C, Legrand C, Loeys T, Langdon RB, Reiss TF. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2007 Sep;132(3):875-83
18. Agency for Healthcare Research and Quality (US); Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, et al. Exercise-Induced Bronchoconstriction and Asthma. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 189. 2010 Jan
19. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008; 63; 1-15
20. Kita T, Fujimura M, Ogawa H, Nakatsumi Y, Nomura S, Ishiura Y, Myou S, Nakao S. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):185-92
21. Chang AB, Winter D, Acworth JP. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;(2)
22. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonist for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2004; 116:338-344
23. Keith PK, Djandji M, Bouchard J, Psaradellis E, Sampalis JS, Schellenberg RR, Mclvor RA. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). *Can Respir J.* 2009 May-Jun; 16(Suppl A): 17A-24A
24. van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, Reiss TF; Montelukast Spring Rhinitis Investigator Group. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Feb; 90(2):214-22
25. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(10):1549-58
26. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(4):616-624
27. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E, Dorinsky PM, Nelson HS. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest.* 2005; 128: 1910-1920
28. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Jun;96(6):779-86
29. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22
30. Bisgaard H, Flores-Nunez A, et al. Study of Montelukast for the Treatment of Respiratory Symptoms of Post-Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 854-860
31. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, Zuker M, Tal G, Mandelberg A. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008 Dec;122(6):e1249-55. doi: 10.1542/peds.2008-1744
32. Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, Fayed E, Nasef N, Fouda A, Settin A. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Mar-Apr;31(2):147-53
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Nov 2006. [Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>]
34. Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *Clin Evid (Online).* 2011 Apr 11;2011. pii: 0308. Consulta efetuada em julho de 2013
35. MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. [disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm>] consulta efetuada em julho de 2013

ANTAGONISTAS DOS RECETORES DOS LEUCOTRIENOS: MONTELUCASTE (ex: Singulair®) e ZAFIRLUCASTE (ex: Accolate®)

36. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products – Montelukast – Singulair. [disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020829s065,020830s066,021409s042lbl.pdf] consulta efetuada em julho de 2013
37. Sur D.K, Scandale S., Geffen D. Treatment of Allergic Rhinitis. Am Fam Physician. 2010 Jun 15;81(12):1440-1446
38. E Angier, J Willington, G Scadding, S Holmes and S Walker. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. 2010 Primary Care Respiratory Journal. 2010; 19(3): 217-222
39. Sun LH, Chen AH, Zhang Y. Therapeutic efficacy and follow-up study of inhaled corticosteroids vs. oral montelukast in treatment of cough variant asthma. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2008 Feb; 46(2):85-8
40. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Sep; 93(3):232-6
41. Kawai S., et al. The efficacy of montelukast and airway mast cell profiles in patients with cough variant asthma. J Asthma. 2008 Apr; 45(3):243-50
42. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001 Sep;108(3):E48
43. Lemanske RF, Mauger DT, et al. Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. N Engl J Med 2010; 362:975-985
44. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Sep;97(3):397-401